

Granulomes hépatiques révélés par biopsie

ETUDE COMPARATIVE DE 76 CAS

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Bernard PORTMANN

de

Genève

Thèse N° 3311

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1973

Granulomes hépatiques révélés par biopsie

ETUDE COMPARATIVE DE 76 CAS

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Bernard PORTMANN

de

Genève

Thèse N° 3311

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1973

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Guido Majno, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 23 octobre 1972

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse N° 3311



Je tiens à exprimer ma reconnaissance au professeur G. Majno qui a accepté de diriger cette thèse.

Tous mes remerciements vont également au professeur R. S. Mach pour ses conseils, ainsi qu'aux docteurs C. Bouzakoura et J.-Cl. Antille, pour leur aide précieuse.

Que Mademoiselle G. Leyvraz soit remerciée pour sa collaboration technique.

A MA FEMME

GRANULOMES HEPATIQUES REVELES PAR BIOPSIE

Etude comparative de 76 cas

B. PORTMANN

De nombreuses études, basées tant sur des autopsies que sur des biopsies, ont montré la grande fréquence de l'atteinte hépatique dans la sarcoïdose et dans de nombreuses autres affections granulomateuses systémiques, même en l'absence de toute manifestation clinique (1-5). Cependant l'intérêt de la biopsie hépatique pour le diagnostic de l'étiologie de l'affection granulomateuse est apprécié très différemment selon les auteurs. Ces divergences paraissent liées en partie au soin inégal avec lequel les spécimens de biopsie sont examinés, en partie à des facteurs géographiques, les possibilités étiologiques pouvant être extrêmement nombreuses selon les régions considérées.

Le but de notre travail est d'examiner certains caractères morphologiques particuliers de granulomes décelés par biopsie hépatique, de les confronter avec les données cliniques et de laboratoire, et d'évaluer rétrospectivement la place des constatations histologiques dans la recherche d'une étiologie. Notre étude comprend une série de cas provenant d'un hôpital européen où ne se pratique pas de sélection des malades en fonction d'un groupe d'affections données.

MATERIEL ET METHODE

Les ponctions biopsies du foie (PBF) de 5 années (1966-1970) ont été examinées, soit au total 2324 spécimens. Dans la mesure du possible, le matériel a été coupé en série. La technique histologique usuelle à l'hématoxyline-éosine a été complétée par un trichrome de Mallory, parfois par un PAS ou une imprégnation argentique. Nous avons recherché les bacilles acido-alcool-résistants par la coloration de Ziehl-Neelsen, plus rarement en fluorescence.

Les lésions que nous avons interprétées comme granulomes dans la présente étude consistent au minimum en une accumulation d'histiocytes ou de cellules épithéloïdes entourés d'une couronne cellulaire à prédominance lymphocytaire, l'ensemble devant être suffisant en nombre pour qu'une ébauche d'architecture soit reconnaissable (fig. 1a). D'autres types de lésions focales (hyperplasie kupfférienne, infiltrats mononucléés intrasinusiens en foyer,

"lipogranulomes" (6)) n'ont pas été retenus comme lésions granulomateuses, en l'absence d'images plus caractéristiques démontrées par coupe sériée du matériel.

Les critères utilisés pour établir un diagnostic étiologique sont les suivants :

1. Détection de micro-organismes ou de structures parasitaires dans le specimen de biopsie;
2. culture d'organismes positive dans d'autres tissus, dans les expectorations ou le liquide gastrique;
3. données cliniques et de laboratoire compatibles avec un diagnostic de sarcoïdose, associées à la mise en évidence de granulomes "sarcoïdiques";
4. nette positivité des examens sérologiques;
5. présence de cellules de Sternberg;
6. présence de granulomes avec nécrose dans le foie ou d'autres tissus, associée à des signes cliniques évocateurs d'une tuberculose, même sans mise en évidence de bacilles (7).

RESULTATS

Sur 2324 biopsies consécutives, 81 (3,4 %) montrent des granulomes typiques, concernant 76 malades (5 PBF répétées). La répartition étiologique de ces cas est donnée par le tableau I.

Tableau I : Répartition étiologique de 76 cas de granulomatose hépatique

Tuberculose	24 (33 %)
Sarcoïdose	18 (23 %)
Brucellose (maladie de Bang)	8 (10 %)
Maladie de Hodgkin	7 (9 %)
Schistosomiase	3 (4 %)
Fièvre Q	1
Fièvre typhoïde	1
Syphilis secondaire	1
Maladie de Crohn	1
Etiologie non précisée	12 (16 %)

SARCOIDOSE - La fréquence de granulomes hépatiques mis en évidence par biopsie chez des malades porteurs de sarcoïdose va de 65 à 97 % (8-10); dans notre série, elle est de 68 %. L'aspect des lésions était assez constant : granulomes bien délimités, essentiellement constitués de cellules épithélioïdes, avec - en périphérie - une couronne lymphocytaire souvent peu dense (fig. 1b). Seuls 5 cas présentaient des cellules multinucléées et 3 une sclérose périphérique manifeste. Ces granulomes "sarcoid-like", bien que typiques, n'ont jamais permis de poser un diagnostic de certitude, mais leur découverte dans une PBF fournit la démonstration histologique d'une affection granulomateuse, démonstration indispensable pour retenir un diagnostic de sarcoïdose.

Le tableau II résume les principaux éléments anatomiques, cliniques et biologiques trouvés chez nos 18 malades. Nous relevons la fréquence de l'atteinte médiastinale et de la fièvre (11).

Tableau II : Contexte anatomique, clinique et biologique de 18 cas de sarcoïdose avec BPF positive

<u>Autres biopsies mettant en évidence des granulomes :</u>	
- <u>ganglions médiastinaux</u>	<u>10</u>
- ganglions périphériques	3
- muscle	2
- conjonctive	1
- rate	1
<u>Radiographie thoracique</u>	
- <u>masses hilaires</u>	<u>15</u>
- images nodulaires parenchymateuses	5
- atteinte pulmonaire atypique	1
- séquelles tuberculeuses apicales	2
Erythème noueux	2
Arthralgies	2
<u>Fièvre</u>	<u>12</u>
Hépto-splénomégalie	3
Test de Kveim positif (sur 8 testés)	8
AC anti-Kveim (sur 5 testés)	4
Mantoux négatif (10 U)	7
Phosphatase alcaline (> 50 u.i./l)	10

TUBERCULOSE - Sur des bases morphologiques, nous avons séparé nos 24 cas en deux groupes bien distincts :

1. Dans 16 cas, les granulomes, bien structurés, présentaient de nombreuses cellules géantes de type Langhans, une bonne délimitation en périphérie (fig. 2a) et s'associaient à une importante réaction kupfférienne, à des infiltrats inflammatoires portaux souvent denses, alors que la stéatose était très inconstante (8 cas). Une nécrose au centre des granulomes se trouvait dans 13 cas, dont 4 ont permis la mise en évidence de bacilles à la coloration de Ziehl-Neelsen. Seuls 3 cas sans nécrose évidente posaient le diagnostic différentiel morphologique d'une sarcoïdose. Chez ces 16 malades, soit la PBF seule, soit une culture de bacille positive, soit l'existence de lésions pulmonaires évocatrices, associée à une bonne réponse au traitement, ont conduit au diagnostic de dissémination tuberculeuse miliaire.
2. Le 2ème groupe comprend 8 cas dont l'histologie a révélé de petits granulomes épithéloïdes "a minima", sans nécrose, ni cellule géante, bordés de rares lymphocytes et associés à une réaction kupfférienne modérée. Chez ces 8 malades, les examens cliniques et paracliniques ont conduit au diagnostic de tuberculose d'organe (pulmonaire : 4 - ganglionnaire : 2 - osseuse : 1 - primo-infection : 1), sans évidence de dissémination miliaire. L'aspect des lésions, ne permettant aucune conclusion diagnostique, suggère la possibilité d'une réaction immunologique, éventuellement à un produit de dégradation des bacilles, telle qu'on peut l'obtenir par injection d'adjuvant de Freund à l'animal (12), plutôt qu'une véritable dissémination bacillaire.

BRUCELLOSE (Maladie de Bang) (13). Les granulomes de taille très variable étaient mal délimités; leur cellularité polymorphe comprenait de gros macrophages rappelant les cellules de Rindfleisch, des plasmocytes et des polynucléaires éosinophiles en petit nombre; des cellules géantes ou une nécrose discrète furent très rarement trouvées (fig. 2b). L'imprégnation argentique mettait en évidence une conservation de la trame réticulaire. En dehors des granulomes, il existait une importante réaction kupfférienne et des infiltrats lymphocytaires portaux et intra-sinusiens. Cet aspect caractéristique se retrouvait dans 5 de nos cas de brucellose et dans 1 cas de SALMONELLOSE. Dans les 3 autres cas de brucellose, les granulomes moins typiques posaient un problème de diagnostic différentiel, avant tout avec une sarcoïdose ou une tuberculose.

MALADIE DE HODGKIN - Nous n'avons retenu que les cas dont l'aspect histologique se présentait essentiellement sous la forme de granulomes, éliminant quelques biopsies où l'infiltration tumorale était évidente. Ces granulomes hodgkiniens montraient une prédominance portale ou paraportale et s'étendaient irrégulièrement dans les sinus en périphérie. L'imprégnation argentique révélait une trame réticulaire non seulement conservée, mais le plus souvent densifiée. La cellularité polymorphe rappelait les granulomes brucelliens, mais les coupes sériées ont mis en évidence des histiocytes atypiques et, dans 6 cas sur 7, une cellule de Sternberg (fig. 3a). Notre seul cas sans image pathognomonique a été diagnostiqué sur une biopsie ganglionnaire effectuée à la suite de la PBF. A noter encore que dans 6 biopsies les cellules de Kupffer, tuméfiées, contenaient des granules d'hémossidérine.

SCHISTOSOMIASE - Chez 3 malades porteurs de *Schistosoma*, le foie présentait des granulomes arrondis, nettement circonscrits par une sclérose en pelures d'oignon, et une couronne de polynucléaires éosinophiles. Le centre était constitué d'une accumulation de cellules épithéloïdes avec confluence en une volumineuse cellule géante multinucléée. L'oeuf du parasite était visible dans 2 cas. Le troisième fut diagnostiqué sur la biopsie rectale, demandée à la suite de la PBF.

Une **RICKETTSIOSE** (fièvre Q), diagnostiquée sur des bases sérologiques, présentait une histologie hépatique très particulière : dans un foie stéatosé, avec réaction kupfférienne intense, nous trouvions de nombreux granulomes épithéloïdes, rarement giganto-cellulaires, dont certains étaient centrés par un hépatocyte stéatosé et entourés de polynucléaires éosinophiles (fig. 3b). Il est intéressant de noter que nous avons retrouvé cette morphologie très particulière chez un malade de notre série, classé dans les étiologies non précisées, et chez lequel les examens sérologiques pour exclure une rickettsiose n'ont pas été effectués. Tous les symptômes ont rapidement régressé deux jours après le début d'un traitement par une tétracycline. Thaler (14) décrit une morphologie superposable dont l'étiologie n'a pas été trouvée, sans éliminer la possibilité d'une rickettsiose.

Le foie d'une malade atteinte d'une **MALADIE DE CROHN** connue avant la PBF montrait une granulomatose épithéloïde avec une cellule géante. La morphologie de ces lésions souvent relevées dans la littérature (15) ne permet aucune conclusion diagnostique, et ne diffère pas des granulomes "sarcoïdiques".

Enfin, dans un cas de SYPHILIS secondaire, nous trouvions une hépatite granulomateuse nécrosante de type miliaire. La présence d'une petite artère au sein d'une nécrose et la plasmocytose marquée pouvaient parler dans le sens d'une lésion syphilitique.

Douze cas restent sans étiologie précise malgré les examens complémentaires pratiqués.

Chez 10 de ces malades, l'histologie révélait des granulomes "sarcoid-like". Quatre fois, le tableau clinique et les examens paracliniques n'ont pas pu trancher entre une sarcoïdose et une tuberculose. Dans 4 autres cas, nous relevons les associations suivantes : une pancréatite aiguë, une colite aspécifique, une hépatite chronique et une myélofibrose (hématopoièse hépatique). Deux états fébriles, de nature non précisée, ont régressé spontanément.

Deux autres malades avec état fébrile d'origine obscure ont répondu à un traitement de tétracycline avec disparition rapide de tous leurs symptômes; la biopsie montrait une fois une image superposable à notre cas de rickettsiose, une fois des granulomes type "Brucella". L'insuffisance des examens sérologiques effectués ne permet pas d'exclure, rétrospectivement, les diagnostics suggérés par les constatations histologiques.

Sur l'ensemble des biopsies examinées, 3 montraient des lésions d'angéite nécrosante de type périartérite noueuse. Contrairement à d'autres auteurs (7), nous ne les avons pas incorporées dans notre série, car l'atteinte vasculaire, évidente dans ces cas, ne posait pas le diagnostic différentiel des autres affections granulomateuses. Il en était de même d'un cas de distomatose (*Fasciola hepatica*) caractérisé par un foyer de nécrose très étendu avec importante éosinophile en bordure. Enfin, plusieurs cas d'hépatite en cas de mononucléose infectieuse montraient des lésions focales que nous ne considérons pas comme de vrais granulomes (16-17).

DISCUSSION

Si le terme de granulome spécifique ne peut plus être employé actuellement dans le sens d'une lésion anatomique dont le seul aspect permet de poser un diagnostic de certitude (14), il n'en reste pas moins que certains caractères morphologiques des granulomes tels qu'on les voit en biopsie hépatique permettent souvent d'orienter le clinicien et parfois de donner un diagnostic étiologique.

Sur la base de nos constatations histologiques, nous avons pu séparer nos 76 granulomatoses hépatiques en 3 groupes :

1. Dans le premier groupe, soit 14 % des cas, la biopsie a permis de préciser à elle seule la nature de l'affection (présence de bacilles acido-alcool-résistants, de cellules de Sternberg, d'oeufs de parasite).
2. Dans le deuxième groupe, soit 30 % des cas, les lésions histologiques étaient suffisamment caractéristiques pour permettre d'orienter le clinicien et, par là, de restreindre ses recherches ultérieures. Ce groupe comprend principalement :
 - A. Les granulomes avec nécrose et cellules géantes qui, dans nos régions, autorisent un diagnostic de tuberculose avec une quasi certitude, surtout s'ils sont associés à un tableau clinique évocateur de cette maladie; ceci n'est pas vrai pour d'autres statistiques étrangères où les mycoses occupent une place de choix (18-20).
 - B. Les granulomes type "brucellose", qui nous paraissent être l'apanage de bacilles Gram négatif et qui doivent encourager des examens sérologiques répétés, avant tout pour les Brucella et les Salmonella (fièvre typhoïde). Dans les salmonelloses, la rareté des cas décrits avec des granulomes hépatiques tient probablement au fait que le tableau clinique, suffisamment évocateur de la maladie, rend la PBF superflue.
 - C. La granulomatose hodgkinienne, dont la démonstration d'histiocytes atypiques permet de suspecter la maladie.
 - D. Les granulomes de schistosomiase, même en l'absence d'oeufs de parasite.
 - E. Les lésions très particulières rencontrées dans notre cas de rickettsiose. Bien que cet aspect ne paraisse pas spécifique (22), nous pensons que la découverte d'une telle image en biopsie doit encourager les examens sérologiques répétés dans le sens d'une Rickettsia.
3. Dans le troisième groupe, soit 56 % des cas, la biopsie a révélé des granulomes "sarcoïd-like" dont l'aspect histologique ne permet aucune conclusion quant à leur nature. Dans nos régions, ces cas posent avant tout le diagnostic différentiel entre une sarcoïdose et une tuberculose, surtout les formes en apparence localisées (21). Dans 18 cas (41 % de ce groupe) un diagnostic de sarcoïdose a pu être retenue sur la base de données anatomiques, biologiques et cliniques; la présence de

granulomes dans la PBF, même en l'absence de caractères histologiques "spécifiques", a fourni l'argument morphologique indispensable pour poser ce diagnostic et, dans bon nombre de cas, elle fut l'élément essentiel pour inciter les examens cliniques et biologiques qui ont finalement permis de confirmer une sarcoïdose. L'intérêt de la PBF reste donc entier, si nous considérons la fréquence (65 à 97 %) de l'atteinte hépatique dans la sarcoïdose (8-10) et la relative inocuité de cet examen. Toujours dans ce groupe de granulomes "sarcoid-like", 8 cas (20 %) présentaient une tuberculose d'organe; la signification hypothétique de la réaction granulomateuse hépatique "a minima" dans ces cas a déjà été discutée. Seulement trois cas de tuberculose avec dissémination miliaire confirmée par la radiographie thoracique, et par la mise en évidence de bacilles, montraient dans leur biopsie des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, mais sans nécrose, assimilable à ce groupe. Beaucoup plus rarement, des granulomes "sarcoid-like" ont été trouvés chez des malades ayant une sérologie positive pour *Brucella abortus*.

Enfin, dans 10 cas où l'histologie révélait des granulomes compatibles avec une sarcoïdose, aucun diagnostic étiologique final n'a pu être posé. Parmi ceux-ci, nous relevons des associations avec une pancréatite aiguë et une colite apparemment banale. Si nous considérons que, dans des atteintes inflammatoires du tube digestif, non seulement des bactéries, mais également des particules inertes et de plus grande taille (14), peuvent passer la barrière intestinale et gagner le filtre hépatique, nous pensons pouvoir expliquer certains granulomes décelés en biopsie comme une réaction de drainage. Leur reconnaissance ne peut se faire que par une intégration très étroite des constatations histologiques dans le tableau clinique, intégration particulièrement importante puisque l'incidence de la découverte de telles lésions de drainage risque d'augmenter avec le nombre toujours croissant des PBF pratiquées dans des maladies très variées. Il est intéressant de relever que, dans notre étude, le nombre relativement bas de cas restés sans étiologie précise (16 % pour 20 à 27 % dans d'autres séries) (7, 8, 23) tient peut-être aux limites que nous nous sommes tracées pour accepter une lésions focale comme un granulome typique.

SUMMARY

In 2324 consecutive liver biopsies, 76 cases were found in which the basic lesion was a typical granuloma. Other types of focal, but non granulomatous lesions were not included in the series. As regards the population, the sample may be taken as representing central European countries. Most patients (75 %) suffered of sarcoidosis, tuberculosis, brucellosis or Hodgkin's disease. In 12 cases (16 %) the nature of the liver granuloma remained unknown.

In 14 % of the biopsies a precise diagnosis could be reached (presence of acid-fast bacilli, Reed-Sternberg cells, eggs of parasites). In 30 % the morphological features of the lesions were characterized enough to orient the clinician towards a diagnosis. In the remaining 56 % sarcoid-like granulomas were seen. 41 % of this group had clinical, biological and/or other morphological evidence of sarcoidosis; the others were mostly tuberculosis (without evidence of miliary dissemination) and brucellosis. However, in 9 cases no final etiological diagnosis was established.

The author emphasizes the usefulness of liver biopsy in patients with fever of unknown origin, and for the search of generalized granulomatosis. Even in those cases in which the pathologist cannot give a precise diagnosis, the demonstration of granulomas in the liver helps to guide the clinician. Although the sarcoidosis is ultimately diagnosed on the basis of anatomical, clinical and biological data, a positive liver biopsy carries a very significant weight.

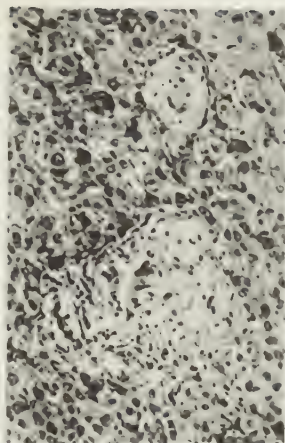
LEGENDES DES FIGURES

- Fig. 1 a (à gauche) Granulome "a minima" nettement démarqué du parenchyme.
H.E. x 160
- Fig. 1 b (à droite) Sarcoïdose : deux granulomes "sarcoid-like", dont un para-portal.
H.E. x 64
- Fig. 2 a (à gauche) Granulome tuberculeux typique.
H.E. x 64
- Fig. 2 b (à droite) Granulome "brucellien" avec lymphocytose sinusienne en périphérie.
H.E. x 64
- Fig. 3 a (à gauche) Granulome hodgkinien avec une cellule de Sternberg.
H.E. x 64
- Fig. 3 b (à droite) Fièvre Q : granulomes centrés par un hépatocyte stéatosé et entourés de polynucléaires éosinophiles.
Mallory x 160.

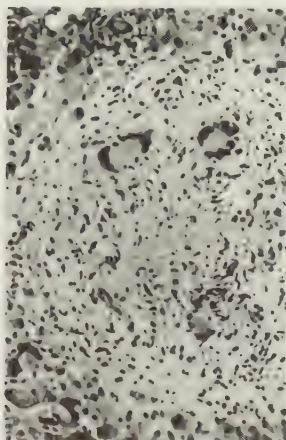
1a



1b



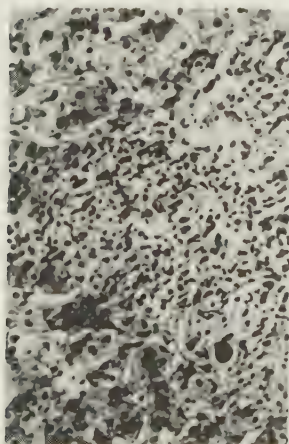
2a



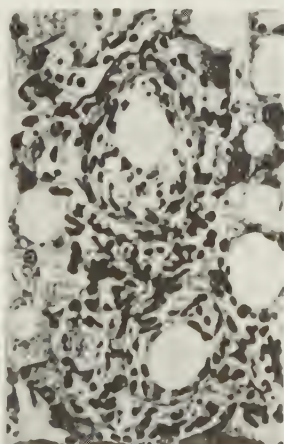
2b



3a



3b



BIBLIOGRAPHIE

1. SCADDING, J.G. - Sarcoidosis. Eyre and Spottiswoode, London, 1967, chap. 11, p. 238.
2. SCHIFF, L. - The clinical value of needle biopsy of the liver. Ann. intern. Med. 34 : 948, 1951.
3. WAGONER, G.P. et al. - Needle biopsy of the liver. VII. Experiences with hepatic granulomas. Gastroenterology 25 : 487, 1953.
4. RUBIN, E. - Interpretation of the liver biopsy. Diagnostic criteria. Gastroenterology 45 : 400, 1963.
5. EDMONDSON, H.A. - Needle biopsy in differential diagnosis of acute liver disease. JAMA 191 : 480, 1965.
6. CHRISTOFFERSEN, P. et al. - Lipogranulomas in human liver biopsies with fatty changes. Acta path. microbiol. scand., section A, 79 : 150, 1971.
7. GUCKIAN, J.C., PERRY, J.E. - Granulomatous hepatitis. An analysis of 63 cases. Ann. intern. Med. 65 : 5, 1966.
8. KLATSKIN, G., YESNER, R. - Hepatic manifestations of sarcoidosis and other granulomatous diseases. Yale J. Biol. Med. 23 : 207, 1950.
9. BRANSON, J.H., PARK, J.H. - Sarcoidosis - hepatic involvement. Ann. intern. Med. 40 : 111, 1954.
10. LONGCOPE, W.T., FREIMAN, D.G. - A study of sarcoidosis. Medicine (Baltimore) 31 : 1, 1952.
11. NOLAN, J.P., KLATSKIN, G. - The fever of sarcoidosis. Ann. intern. Med. 61 : 455, 1964.
12. JAHIEL, R.I., KOFFLER, D. - Hepatic granulomas induced in guinea pigs by Freund's adjuvant with and without homologous liver. Brit. J. exp. Path. 42 : 338, 1961.
13. SPINK, W.W. et al. - Histopathology of the liver in human brucellosis. J. Lab. clin. Med. 34 : 40, 1949.
14. THALER, H. - Leber Biopsie. Springer-Verlag, Berlin, 1969, p. 86.
15. EADE, M.N. - Liver disease in Crohn's colitis. Ann. intern. Med. 74 : 4, 1971.

16. KLATSKIN, C. - Infectious mononucleosis; in : Diseases of the Liver, 3rd ed., Ed. by L.B.J. Schiff, Lippincott Co, Philadelphia and Montreal, 1969, p. 630.
17. KILPATRICK, Z. - Structural and functional abnormalities of liver in infectious mononucleosis. Arch. intern. Med. 117 : 47, 1966.
18. HATHAWAY, B.M., MASON, K.N. - Nocardiosis. Study of fourteen cases. Amer. J. Med. 32 : 903, 1962.
19. SCHWARTZ, J., MUTH, J. - Coccidioidomycosis : a review. Amer. J. Med. Sci. 221 : 89, 1951.
20. MARTIN, D.S., SMITH, D.T. - Blastomycosis. II. A report of thirteen new cases. Amer. Rev. Tuberc. 39 : 488, 1939.
21. UEHLINGER, E. - Limits of possibility of the histological diagnosis of sarcoidosis. In : "5th International Conference on Sarcoidosis", Levinski, L. and Nacholda, F. Ed., Prague, 1969.
22. BERNSTEIN, M., EDMONDSON, H.A., BARBOUR, B.H. - The liver lesion in Q fever. Arch. intern. Med. 116 : 491, 1965.
23. BUNIM, J.J. et al. - The syndrome of sarcoidosis, psoriasis and gout : combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. Ann. intern. Med. 57 : 1018, 1962.

